

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.
9. Jg., S. 471—477, November 1971

Chronische hepatische Porphyrinen

Von M. DOSS¹⁾

Abteilung für Klinische Biochemie am Hygiene-Institut der Philipps-Universität Marburg/Lahn

D. LOOK, H. HENNING

Kurklinik Föbrenkamp der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte in Mölln/Lauenburg

C. J. LÜDERS

Pathologisches Institut des Städtischen Wenckebachkrankenhauses Berlin

W. DÖLLE und G. STROHMEYER

Medizinische Universitätsklinik Marburg/Lahn

(Eingegangen am 8. Juni 1971)

32 von 61 Patienten (53 Männer, 8 Frauen) mit chronischen Lebererkrankungen wie aggressive chronische Hepatitis, Fettleber, Cirrhose und Siderose, darunter 9 mit Hautsymptomen, die auf eine chronische Porphyrin hinweisen, schieden im Urin vermehrt Uro- und Koproporphyrin, Hepta-, Hexa- und Pentacarboxyporphyrine aus. Bei 21 dieser Patienten wurden die Porphyrine im Biopsiegewebe der Leber untersucht, in der Uro- und Heptacarboxyporphyrin regelmäßig und Hexacarboxyporphyrin gering nur bei höheren Konzentrationen der ersteren akkumuliert waren. Ein positiver Porphyrin cutanea tarda-Index der Urinporphyrine bestätigte bei 9 Patienten das Vorliegen einer Porphyrin cutanea tarda. Bei 23 Patienten bestand eine chronische hepatische Porphyrin ohne klinische Symptome, die nach dem Porphyrinanstieg in der Leber, dem Grad der Porphyrinurie und der relativen Verteilung von Uro- und Koproporphyrin, Hepta-, Hexa- und Pentacarboxyporphyrinen im Urin in die Typen A, B und C differenziert wurde. Von Typ A über Typ B zu Typ C ändert sich der Quotient Kopro-/Uroporphyrin von ab 8 bis zu 0,1 simultan mit der Konstellation der Urinporphyrine und der Erhöhung der Gesamtausscheidung von 0,2 bis zu 1 mg/24 Stunden.

Eine Porphyrin cutanea tarda entwickelt sich aus einer klinisch inapparenten chronischen hepatischen Porphyrin, die selbst über Jahre stationär bleiben kann und nicht in jedem Fall in eine Porphyrin cutanea tarda fortschreitet. Die chronischen hepatischen Porphyrinen bei chronischen Lebererkrankungen sind die am häufigsten vorkommenden hepatischen Porphyrinen.

Chronic hepatic porphyrias

An increased urinary excretion of uro- and coproporphyrin and hepta-, hexa- and pentacarboxyporphyrins was found in 32 out of 61 patients (53 men, 8 women) with chronic liver illnesses like aggressive chronic hepatitis, fatty liver, cirrhosis and siderosis, of which 9 showed dermal symptoms of a chronic porphyria. In 21 of these patients, an investigation of the porphyrins in biopsy tissue of the liver generally showed an accumulation of uro- and heptacarboxyporphyrins with small amounts of hexacarboxyporphyrin, only when the concentration of the former was very high. In 9 patients the presence of a porphyria cutanea tarda was shown by a positive porphyria cutanea tarda index. 23 patients had chronic hepatic porphyrias without clinical symptoms and these were differentiated into types A, B and C, according to the porphyrin increase in the liver, the degree of the porphyrinuria and the relative distribution of uro- and coproporphyrin, hepta-, hexa- and pentacarboxyporphyrins in the urine. From type A to B to C, the ratio copro-/uroporphyrin changed from 8 to 0.1 with simultaneous constellation of the urinary porphyrins and an increase in the total excretion from 0.2 to 1 mg/24 h.

A porphyria cutanea tarda develops from a clinically non-apparent chronic hepatic porphyria, which may remain stationary for years and not necessarily progress to a porphyria cutanea tarda. Chronic hepatic porphyrias in chronic liver illnesses are the most frequently occurring hepatic porphyrias.

In einer vorausgegangen Arbeit haben wir die hepatischen Porphyrinurien als biochemisches Symptom einer Störung der Porphyrinsynthese in der Leber bei akuter intermittierender Porphyrin und Porphyrin cutanea tarda differenziert und Befunde erhoben, aus denen ein fließender Übergang von den sekundären bzw. symptomatischen Porphyrinurien bei Lebererkrankungen zu den erworbenen bzw. konstitutionellen hepatischen Porphyrinen postuliert wurde (1). Damit wird gesagt, daß eine sekundäre Porphyrinurie in eine primäre hepatische Porphyrin übergehen kann. Der Übergang ist Folge einer progredienten Störung der hepatischen Porphyrinsynthese. Die bei Fettleber (1) und Lebercirrhose (2) häufig beobachtete Koproporphyrinurie ist sekundär bzw. sympto-

matisch in bezug auf die Leberschädigung. Die Porphyrinsynthesestörung kann dann als primär angesehen werden, wenn sie, obwohl auf dem Boden einer Leberschädigung wahrscheinlich erworben, eine eigenständige Entwicklung genommen hat und nimmt, die durch permanent veränderte Aktivitäten eines oder mehrerer Enzyme der Porphyrinbiosynthesekette molekular fixiert ist und durch verschiedene Faktoren, unter denen Art und Verlauf des hepatozellulären Schadens nur einer ist, beeinflußt wird. Eine erworbene hepatische Porphyrin hat sich entwickelt, wenn die Leber Heptacarboxyporphyrin und abnorm hohe Konzentrationen von Uroporphyrin enthält (3).

Die sog. hepatische Spätporphyrin, die Porphyrin cutanea tarda, wird als Endphase einer Entwicklung aufgefaßt, die über verschiedene klinisch okkulte Stadien verläuft, welche wiederum, soweit wir heute sehen, selbst

¹⁾ Teile dieser Arbeit wurden auf der International Conference on Porphyrin Metabolism and the Porphyrins, Kapstadt 1970, und auf dem Congressus Biochimiae Clinicae, Prag 1971, vorgetragen.

über längere Zeit stationär bleiben können und eine eigene Gruppe hepatischer Porphyrinsynthesestörungen repräsentieren: Die chronischen hepatischen Porphyrinen ohne klinische Symptome (4). Diese sind, wie die Porphyrin cutanea tarda, immer mit einem Leberschaden assoziiert und wurden dadurch entdeckt, daß Leberzylinder, die eine kleinstfleckige, häufig auch nur an ein oder zwei Stellen lokalisierte Rotfluoreszenz unter langwelligem UV-Licht zeigten, zusammen mit dem Urin des Patienten auf Porphyrine untersucht wurden (5). Anhand von Bestimmungen der Porphyrine mit 8 bis 4 Carboxylgruppen im Urin, Uro- und Koproporphyrin sowie Heptacarboxy-, Hexacarboxy- und Pentacarboxyporphyrine sowie von Uroporphyrin und Heptacarboxyporphyrin in der Leber ließen sich drei Typen der klinisch symptomlosen, chronischen hepatischen Porphyrinen unterscheiden, die als Typ A, B und C bezeichnet wurden (4). Ihre biochemische Differenzierung wird in der vorliegenden Arbeit dargelegt. Die Untersuchungen haben zum Ziel, chronische hepatische Porphyrinsynthesestörungen in klinisch inapparenten Stadien zu erfassen, um durch im einzelnen noch zu entwickelnde therapeutische Maßnahmen ihrer potentiellen Progression entgegenzuwirken. Es war zunächst erforderlich, diagnostische Kriterien zu erarbeiten.

Patienten und Methodik

Von November 1969 bis März 1971 wurden bei 61 chronisch leberkranken Patienten (53 Männer, 8 Frauen) die Porphyrine im Urin und in den meisten Fällen auch im Lebergewebe untersucht. Abgesehen von einer systematischen Studie über die Porphyrine in Leber und Urin bei Lebercirrhose (2) gelangte aus dem gesamten Krankengut der Klinik innerhalb des o. g. Zeitraums nur von solchen Patienten Untersuchungsmaterial zur Porphyrinanalyse, bei denen aufgrund eines unter dem langwelligem UV-Licht (366 nm) häufig nur geringgradig und partiell rotfluoreszierenden Leberzylinders und eines positiven oder fraglich-positiven Porphyrinfluoreszenz-Nachweises im Urin (6) von klinischer Seite der Verdacht auf eine hepatische Porphyrinose erhoben wurde. Biopsiematerial aus der Leber wurde in der Regel während einer Laparoskopie entnommen und in Ausnahmen durch eine Leberblindpunktion erhalten.

Vorbereitung der Urinproben

Zur Analyse gelangte Urin, der lichtgeschützt und kühl gesammelt und anschließend versandt wurde. Sofern die Bestimmungen nicht unmittelbar nach Eingang des Urins durchgeführt wurden, bewahrten wir den Urin, eingestellt auf pH 6–7, bei –18 bis –25° auf. Unter diesen Bedingungen waren bei wiederholten Messungen (Standardproben) innerhalb von 3 Jahren keine Konzentrationsänderungen der Porphyrine im Urin feststellbar. Der Urin wurde direkt vor der Untersuchung auf Porphyrine mit Essigsäure auf pH 4 eingestellt (Kontrolle mit Indikatorpapier; $\pm 0,2$ – $0,3$ Einheiten). Je nach dem Ausfall des Fluoreszenz-Screeningtestes (6), der zunächst mit jedem Urin durchgeführt wurde, betrug das Probenvolumen 10 oder 20 ml für die quantitative Bestimmung.

Darstellung der Porphyrinmethylester und Dünnschichtchromatographie

Die freien Porphyrinsäuren im Urin wurden an Talk adsorbiert und nach Trocknung der Sorptionsschicht mit Methanol-Schwefelsäure verestert. Dabei oxydierten auch Porphyrinogene zu Porphyrinen. Die Porphyrinmethylester wurden mit Chloroform extrahiert (7). Versuche, bei denen sowohl der saure als auch der neutralisierte Chloroformextrakt mit Porphyrinmethylestern (aus Urin, Leber, Mikroorganismen) gegen eine wäßr. Jodlösung

(0,5 mg/l) ausgeschüttelt wurde, ergaben weder qualitative Unterschiede in der Zusammensetzung der Porphyringemische noch quantitative Differenzen.

Aus Leberzylindern wurden die Porphyrine ebenfalls als Methylester dargestellt (8).

Die Trennung der Porphyrinmethylester erfolgte auf fertigen Kieselgel-Aluminium-Dünnschichtkarten (7). Hierzu sind weitere Einzelheiten in den Legenden zu den Abbildungen 1 bis 3 aufgeführt.

Spektrophotometrische und fluorometrische Analyse der Porphyrine

Waren auf den Leberporphyrin-Chromatogrammen, infolge von wenigen Milligramm Lebergewebe als Ausgangsmaterial, nur sehr kleine Mengen an Porphyrinen vorhanden, wurden sie direkt im Chromatogramm fluorometrisch gemessen (9). Im übrigen wurden die Porphyrinmethylester eluiert und spektrophotometrisch entweder in Chloroform (7) oder, bei Vorliegen in kleinen Konzentrationen, nach Umwandlung in ihre Zinkchelate als solche bestimmt (Abb. 1) (10). Meßgröße war die Extinktion am Soret-Maximum (7, 10), aus der mit Hilfe millimolarer Extinktionskoeffizienten die Konzentration berechnet wurde (Tab. 1). Hexa- und Pentacarboxyporphyrin-Methylester aus dem Urin wurden häufig, die Porphyrinmethylester aus den Leberzylindern immer als Zinkchelate analysiert.

Tab. 1

Millimolare Extinktionskoeffizienten der Porphyrin-Methylester bzw. deren Zinkchelate am Soret-Maximum

Porphyrinmethylester aus	$\epsilon (l \cdot \text{mMol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$	
	in Chloroform	als Zinkchelate
Uroporphyrin	216	406
Heptacarboxyporphyrin	207	393
Hexacarboxyporphyrin	198	380
Pentacarboxyporphyrin	189	366
Koproporphyrin	180	353

Bestimmung von δ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen

δ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen im Urin wurden nach ionenaustauschchromatographischer Trennung auf Fertigsäulen spektrophotometrisch bestimmt (11).

Beurteilung der Urinfarbe

Die Urinfarbe läßt, wie auch schon andere Untersucher (12, 13) beobachtet haben, logische Schlüsse auf den Gehalt an Porphobilinogen und/oder Porphyrinen nicht zu. Porphobilinogen ist eine farblose Substanz. Die Urinfarbe hängt jedoch nicht nur von Farbverbindungen, sondern auch von physikalischen Faktoren ab (12). Nach unseren Erfahrungen können normalfarbene Urine verhältnismäßig hohe Porphyrinkonzentrationen enthalten (bis 3 mg/l); umgekehrt können in dunklen, rot- oder mahagonifarbenen Urinen Porphyrine nur gering erhöht sein. Ehe ein Urin mit in Lösung befindlichen Porphyrinen die typische Rotfluoreszenz im langwelligem UV-Licht zeigt, müssen sehr hohe Porphyrinkonzentrationen vorhanden sein (> 4 mg/l). Außerdem ist die Fluoreszenz vom pH des Urins abhängig. Besser jedoch als die UV-Exposition des Urins eignet sich ein Fluoreszenzsuchtest (6), der eine erhöhte Porphyrinkonzentration im Urin anzeigt.

Ergebnisse

Von 61 Patienten mit chronischem Leberschaden hatten 32 eine erworbene hepatische Porphyrinose. Hierbei handelt es sich in 23 Fällen um eine chronische hepatische Porphyrinose ohne klinische Symptome und in 9 um eine Porphyrin cutanea tarda. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2 bis 6 enthalten. Charakteristische Befunde werden in den Abbildungen 1 bis 5 wiedergegeben.

Bei allen Patienten war die Lebererkrankung klinisch, laparoskopisch und histologisch diagnostiziert worden. Die in den Tabellen 2 bis 5 aufgeführten Diagnosen

beruhen auf den histologisch gesicherten Befunden. Die Leber war palpatorisch in allen Fällen vergrößert. Alkoholkonsum wurde von nur wenigen Patienten verneint; bei einigen lag er über 100 g/Tag. Das Albumin/Globulin-Verhältnis im Serum war regelmäßig erniedrigt. Eine

Korrelation zwischen den laboratoriumsmedizinischen Daten einschließlich des Bromsulfophthaleintests und den Porphyrinen in Leber und Urin wurde nicht gefunden. Außer den Patienten mit Porphyrria cutanea tarda (Tab. 5) wiesen die Leberkranken (Tab. 2–4) keine für eine

Tab. 2
Urinporphyrine bei chronischer hepatischer Porphyrrie Typ A

Nr.	Patient und Geschlecht	Alter (Jahre)	Diagnose	Gesamt-porphyrine ($\mu\text{g}/24$ Std.)	Uro-porphyrin	Relative Verteilung (%)			Kopro-porphyrin
						Hepta-carboxyporphyrine	Hexa-carboxyporphyrine	Penta-	
1	K. E. ♂	46	Fettleber(II–III), Fibrose, Siderose	138	36	11	3	4	46
2	G. W. ♂	59	Fettleber(II–III), Fibrose, Siderose; Fettleberhepatitis	178	12	6	1	4	77
3	H. S. ♂	56	Lebercirrhose	196	25	11	2	3	59
4	W. E. ♀	58	Leberfibrose	232	31	18	2	3	46
5	W. W. ♀	47	Aggressive chronische Hepatitis, Fettleber, Fibrose und Siderose	245	29	13	3	5	50
6	A. H. ♀	52	Lebercirrhose	252	14	5	1	3	77
7	E. W. ♀	58	Lebercirrhose	274	13	5	1	2	79
8	W. P. ♀	59	Fettleber(II) und Fibrose	330	27	15	2	4	52
9	E. B. ♀	46	Lebercirrhose und Siderose	392	39	17	6	8	30
10	H. B. ♀	39	Lebercirrhose und Siderose	400	11	4	1	3	81
11	M. T. ♀	49	Leberfibrose	578	22	6	4	14	54
Obere Normgrenze ($\mu\text{g}/24$ Std.):					30	4	2	4	85

Tab. 3
Urinporphyrine bei chronischer hepatischer Porphyrrie Typ B

Nr.	Patient und Geschlecht	Alter (Jahre)	Diagnose	Gesamt-porphyrine ($\mu\text{g}/24$ Std.)	Uro-porphyrin	Relative Verteilung (%)			Kopro-porphyrin
						Hepta-carboxyporphyrine	Hexa-carboxyporphyrine	Penta-	
12	F. R. ♂	53	Lebercirrhose, Siderose	201	38	23	6	10	23
13	K. R. ♂	57	Aggressive chronische Hepatitis mit cirrhotischem Umbau, Siderose	214	56	18	3	4	19
14	P. F. ♂	53	Aggressive chronische Hepatitis, Fibrose und Siderose	236	62	14	2	3	19
15	W. F. ♂	53	Lebercirrhose, Siderose	310	45	20	5	5	25
16	H. G. ♂	57	Cirrhose mit starker entzündlicher Aktivität, Siderose	331	42	19	4	6	29
17	K. R. ♂	39	Fettleberhepatitis, Fibrose, Siderose	350	48	16	2	7	27
18	S. K. ♂	59	Aggressive chronische Hepatitis, Fibrose und Siderose	508	49	15	4	5	27
19	M. R. ♂	60	Aggressive chronische Hepatitis mit cirrhotischem Umbau	642	57	13	3	4	23

Tab. 4
Urinporphyrine bei chronischer hepatischer Porphyrrie Typ C

Nr.	Patient und Geschlecht	Alter (Jahre)	Diagnose	Gesamt-porphyrine ($\mu\text{g}/24$ Std.)	Uro-porphyrin	Relative Verteilung (%)			Kopro-porphyrin
						Hepta-carboxyporphyrine	Hexa-carboxyporphyrine	Penta-	
20	W. S. ♂	61	Lebercirrhose	415	58	22	4	5	11
21	R. C. ♂	53	Leberfibrose	558	46	37	3	4	10
22	P. L. ♂	43	Fettleber(III), Fibrose	621	59	26	4	5	6
23	H. T. ♂	43	Fettleber(III), Fibrose	898	66	19	1	2	12

Tab. 5
Urinporphyrine bei Porphyrria cutanea tarda (chronische hepatische Porphyrrie Typ D)

Nr.	Patient und Geschlecht	Alter (Jahre)	Diagnose	Gesamt-porphyrine ($\mu\text{g}/24$ Std.)	Uro-porphyrin	Relative Verteilung (%)			Kopro-porphyrin
						Hepta-carboxyporphyrine	Hexa-carboxyporphyrine	Penta-	
24	H. S. ♂	55	Cirrhose mit starker entzündlicher Aktivität, Siderose	780	53	32	4	5	6
25	C. L. ♂	53	Aggressive chronische Hepatitis, Fibrose, Siderose	1786	60	21	5	5	9
26	M. D. ♀	53	Leberfibrose, Siderose	1991	64	22	4	4	6
27	F. G. ♂	59	Persistierende chronische Hepatitis, Siderose	2341	60	26	5	5	4
28	W. H. ♂	48	Leberfibrose	2367	56	31	7	2	4
29	J. D. ♀	50	Aggressive chronische Hepatitis, Siderose	2459	55	32	4	4	5
30	O. W. ♂	57	Aggressive chronische Hepatitis, Fibrose	3720	55	30	7	4	4
31	T. H. ♂	39	Aggressive chronische Hepatitis	5088	55	26	7	5	7
32	E. W. ♀	71	Chronische Hepatitis	8980	46	30	9	9	6

Tab. 6

Porphyrine im Biopsiegewebe der Leber bei chronischer hepatischer Porphyrrie Typ A, B, C einschließlich der Porphyrria cutanea tarda (D)

Nr. der Patienten	Rotfluoreszenz der Leberbiopsie	Gesamt-porphyrine (µg/g)	Relative Verteilung (%)					Typ
			Uro-porphyrin	Hepta-carboxyporphyrine	Hexa-carboxyporphyrine	Penta-	Kopro-porphyrin	
1	—	3	88	12	—	—	—	A
2	—	3	87	13	—	—	+	A
4	+++	53	71	29	+	—	+	A
5	+++	15	88	12	+	—	+	A
7	(+)	4	86	14	—	—	—	A
8	+	5	83	17	—	—	—	A
9	+	9	83	17	—	—	—	A
11	(+)	4	89	11	—	—	+	A
13	+	9	86	14	—	—	+	B
14	—	4	87	13	—	—	—	B
18	+++	47	78	22	+	—	+	B
19	+++	34	81	19	+	—	+	B
20	+++	91	82	18	+	—	+	B
22	+++	67	87	13	+	—	+	C
23	+++	85	80	20	+	—	+	C
24	++	35	69	30	+	—	+	C
25	+++	56	70	27	3	—	+	D
26	+++	413	63	36	1	—	+	D
27	+++	55	64	35	1	—	+	D
31	+++	75	66	33	1	—	+	D
32	+++	874	62	37	1	—	+	D

+ chromatographisch nachgewiesen
— im Chromatogramm nicht vorhanden

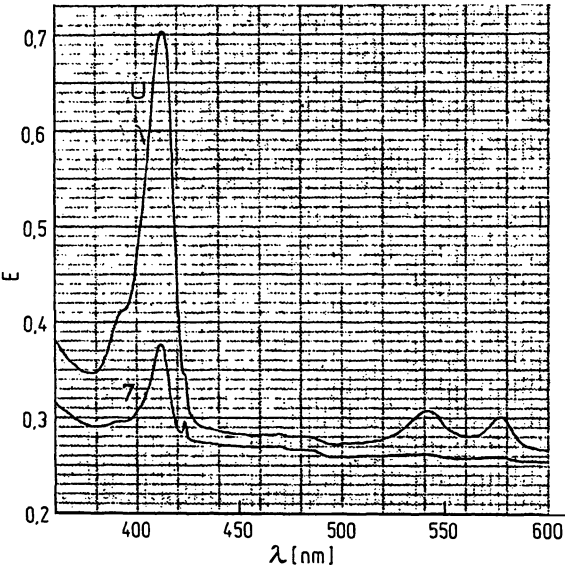


Abb. 1

Spektren der Zinkchelate von Uroporphyrin-(U) und Heptacarboxyporphyrinmethylester (7), die aus dem Leberbiopsiegewebe des Patienten H. T. mit chronischer hepatischer Porphyrrie Typ C (Tab. 4 und 6, Nr. 23) dünnstichtchromatographisch isoliert wurden. UV-VIS-Gitterspektrophotometer Perkin-Elmer 124; Analysenvolumen 1 ml, Schichtdicke 2 cm

chronische Porphyrrie typischen Hauterscheinungen (14) auf. Dennoch waren bei den in den Tabellen 2 bis 4 aufgeführten Patienten der Porphyringehalt in der Leber und die Porphyrinausscheidung im Urin erhöht (Abb. 2—4). Physiologischerweise enthält 1 g Leber des Erwachsenen etwa 1 µg Porphyrine, unter denen Protoporphyrin bei weitem überwiegt (8); die Zusammensetzung der Leberporphyrine folgt der Regel Protoporphyrin > Koproporphyrin > Uroporphyrin. Das lipophile Protoporphyrin wird mit der Galle ausgeschieden; es kommt auch unter pathologischen Bedingungen selten und dann nur in geringen Konzentrationen im Urin vor. Koproporphyrin wird überwiegend im Urin ausgeschieden, während das hydrophile Uroporphyrin unter physiologischen Bedingungen praktisch nur über die Niere

ausgeschieden wird. Im Normalurin überwiegt Koproporphyrin immer gegenüber Uroporphyrin im Verhältnis von 3 bis 10 zu 1.

Wie aus den Tabellen 2 bis 4 hervorgeht, waren bei den Patienten mit chronischer Hepatitis, Cirrhose, Fettleber, Fibrose und Siderose im Urin sämtliche Porphyrine mit 8 bis 4 Carboxylgruppen erhöht und in der Leber Uro-



Abb. 2

Fluoreszenzaufnahme eines Dünnstichtchromatogramms mit Porphyrinen aus je 20 ml Urin der Patienten W. P. (a) und E. B. (b) mit chronischer hepatischer Porphyrrie Typ A (Tab. 2, Nr. 8 und 9). Auf Bahn c Vergleichssubstanzen von Uro-, Kopro- und Protoporphyrinmethylester: U, K und P. 7, 6 und 5 = Hepta-, Hexa- und Penta-carboxyporphyrinmethylester. Chromatographie an Kieselgel A Aluminium-Fertigfolien 1500 (Schleicher & Schüll) im Lösungsmittelsystem Benzol-Essigsäureäthylester-Methanol (85 + 13,5 + 1,5, v + v). (Bei der auf den Bahnen a und b direkt unter dem R_F-Wert von Protoporphyrinmethylester liegenden Zone handelt es sich nicht um Porphyrine, sondern um Substanzen, die im UV-Licht 366 nm hellblau fluoreszieren)

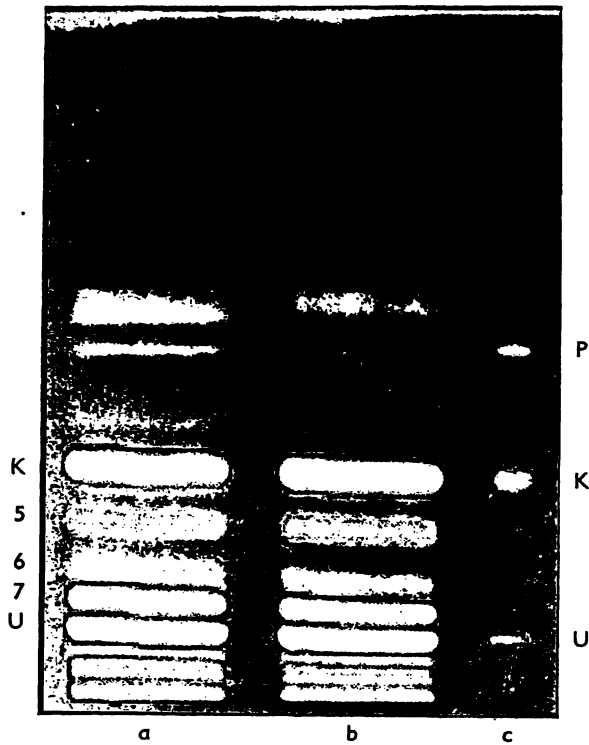


Abb. 3

Dünnschichtchromatogramm mit Urinporphyrinen der Patienten M. R. (a) und S. K. (b) mit chronischer hepatischer Porphyrie Typ B (Tab. 3, Nr. 18 und 19). Vergleichssubstanzen auf Bahn c. Für experimentelle Details und Erklärung der Abkürzungen siehe Legende zur Abbildung 2

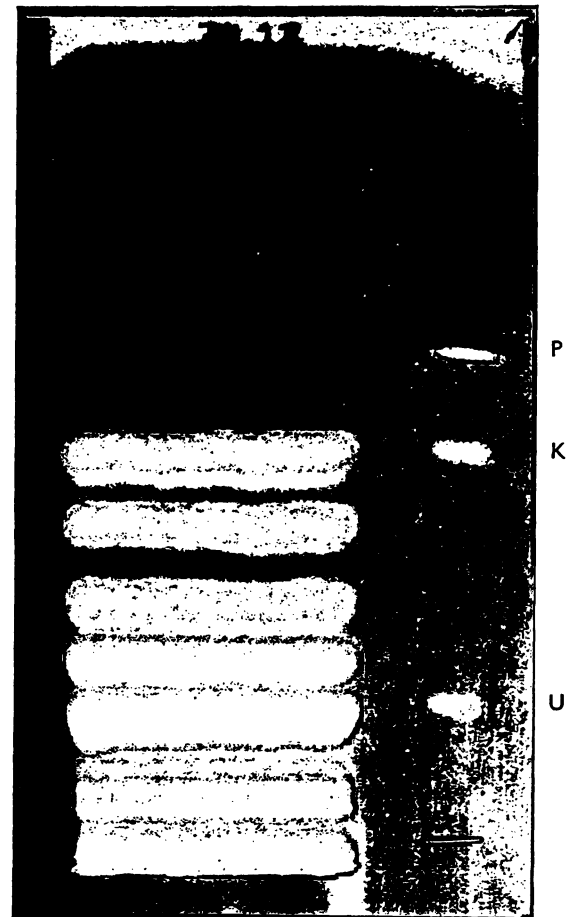


Abb. 5

Dünnschichtchromatogramm mit Urinporphyrinen des Patienten F. G. mit Porphyria cutanea tarda (Tab. 5, Nr. 27). Für experimentelle Details und Erklärung der Abkürzungen siehe Legende zur Abbildung 2

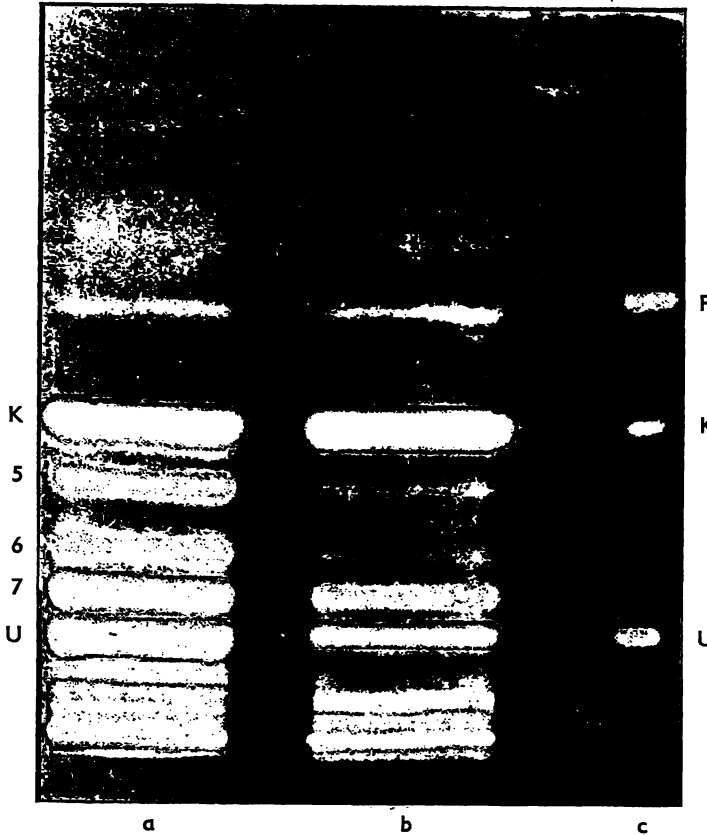


Abb. 4

Dünnschichtchromatogramm mit Urinporphyrinen des Patienten R. C. (a) mit chronischer hepatischer Porphyrie Typ C (Tab. 4, Nr. 21) im Vergleich zu einem Normalurin (b). c Vergleichssubstanzen. Für experimentelle Details und Erklärung der Abkürzungen siehe Legende zur Abbildung 2

porphyrin, Heptacarboxyporphyrin und bei Konzentrationen über $30 \mu\text{g/g}$ auch Hexacarboxyporphyrin (Tab. 6). Der Gehalt an Proto- und Koproporphyrin war in der Leber auch dann normal, wenn ein extremer Anstieg von Uro- und Heptacarboxyporphyrin (Patienten 26 und 32) bestand. Die Ausscheidung von δ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen lag bei allen Patienten im Normalbereich.

K Eine abnorm hohe Konzentration von Uroporphyrin mit einer gleichzeitigen Akkumulation von Heptacarboxyporphyrin in der Leber ist das erste und bleibende charakteristische Zeichen einer chronischen hepatischen Porphyrie. Ihre Einteilung in die Typen A, B und C erfolgte nach dem Ausscheidungstyp der Porphyrinurie (Abb. 2–4) und dem Porphyringehalt in der Leber. Die Konstellation der Urinporphyrine ist jedoch nicht unabhängig vom Grad der Gesamtporphyrinausscheidung. Die mittlere Gesamtporphyrinausscheidung steigt vom Typ A ($0,29 \text{ mg}$) über Typ B ($0,35 \text{ mg}$) zum Typ C ($0,62 \text{ mg/24 Std.}$) an (Tab. 2–4) und erreicht ohne weitere Änderung der Konstellation ihr Maximum bei Porphyria cutanea tarda ($3,28 \text{ mg/24 Std.}$; Tab. 5). Das Verhältnis von Kopro-/Uroporphyrin ist, wie im Normalurin, > 1 bei chronischer hepatischer Porphyrie Typ A, während es bei Typ B < 1 ist (Tab. 2 und 3).

Beim Vergleich der Urinporphyrine von Typ A, B und C nimmt Koproporphyrin kontinuierlich ab und Heptacarboxyporphyrin kontinuierlich zu (Abb. 2–4). So ist Koproporphyrin die zweitstärkste Komponente in Typ B (Abb. 3) und die drittstärkste in Typ C (Abb. 4), während umgekehrt Heptacarboxyporphyrin von der dritten Komponente in Typ B (Abb. 3) zur zweiten Komponente in Typ C ansteigt (Abb. 4). Damit verbunden verändert sich das Verhältnis von Kopro-/Uroporphyrin weit zugunsten von Uroporphyrin vom Typ A über Typ B zum Typ C und Typ D (Tab. 2–5, Abb. 5). Diesen Veränderungen parallel gehen der Konzentrationsanstieg der Porphyrine in der Leber (Tab. 6) und die absolute Zunahme der Porphyrinurie (Tab. 2–5). Typisch für die Leberporphyrine bei Porphyrin cutanea tarda ist ein gegenüber chronischen hepatischen Porphyrinen ohne klinische Symptome, insbesondere zur Abgrenzung gegenüber dem Typ C, höherer Anteil von Heptacarboxyporphyrin (33%, $n = 6$). Anhand dieses Befundes und aufgrund einer leichten Traumatisierbarkeit der Haut wurde der Patient 24 der Gruppe Typ D (Tab. 5) zugeordnet.

Der aus der charakteristischen Konstellation der Urinporphyrine bei Porphyrin cutanea tarda ermittelte biochemische Index (15), dem zwei miteinander verwandte Faktoren zugrunde liegen, die sich jedoch nur in einer Richtung bedingen (Faktor 1→2), ist vollständig zutreffend für die chronische hepatische Porphyrin Typ C. Der erste Faktor des Index beruht auf der relativen Verteilung der Urinporphyrine und impliziert, daß der Anteil von Uroporphyrin zwischen 45 und 80% und derjenige von Heptacarboxyporphyrin zwischen 15 und 35% der Gesamtporphyrine liegt. Sein zweiter Faktor ist dadurch gegeben, daß das Verhältnis (Uro- + Heptacarboxy-)/Koproporphyrin durch das Verhältnis Heptacarboxy-/Koproporphyrin um 18–40% ansteigt. Allein dieser Faktor des biochemischen Porphyrin cutanea tarda-Index ist positiv bei der chronischen hepatischen Porphyrin Typ A und Typ B.

Besprechung

Chronische hepatische Porphyrin ohne klinische Symptome ist die biochemische Manifestation einer Porphyrinsynthesestörung bei Lebererkrankung. Obgleich genetische Faktoren, die erst durch oder im Verlaufe eines Leberschadens für die Porphyrinbiosynthese relevant werden, nicht ausgeschlossen sind, betrachten wir die Stoffwechselkrankheit als „erworben“ auf dem Boden einer chronischen Leberschädigung. Hinweise für einen Erbgang fanden sich bisher nicht. Nach Art und Grad der Porphyrinakkumulation in der Leber und der Porphyrinurie handelt es sich bei den chronischen hepatischen Porphyrinen um intermediäre Porphyrinformen, die zwischen der sekundären hepatischen Koproporphyrinurie und der Porphyrin cutanea tarda stehen (5). Die Anwendung des Porphyrin cutanea tarda-Index (15) auf die vorliegenden Befunde hat die Differenzierung der chronischen hepatischen Porphyrinen wesentlich gefördert.

Aufgrund der engen Verwandtschaft der chronischen hepatischen Porphyrin Typ A, B und C untereinander, die sich mit dem Porphyrin cutanea tarda-Index sichern ließ und eine biochemische Progression von Typ A über Typ B und C zur Porphyrin cutanea tarda (Typ D) zu erkennen gibt (16), sind Übergänge zwischen subklinisch und klinisch fließend. Das bedeutet, daß eine chronische hepatische Porphyrin in eine Porphyrin cutanea tarda übergehen kann und letztere immer von einer chronischen hepatischen Porphyrin ihren Ausgang nimmt. In einigen Fällen haben wir beobachtet, daß sich ein Typ A oder B über einen Zeitraum von einem Jahr nicht verändert. Demzufolge kann die Störung über einen längeren Zeitraum stationär und klinisch inapparent bleiben. Andererseits konnten wir eine Progredienz vom Typ C in eine Porphyrin cutanea tarda-Porphyrinurie von 2 mg/l unter Alkoholkonsum feststellen (Patient 22) und damit die Beobachtungen von SHANLEY und Mitarbeitern (17) bestätigen.

Aus der Sicht der Porphyrindiagnostik dieses Laboratoriums (1, 4) ist hervorzuheben, daß die akute intermittierende Porphyrin gegenüber der Porphyrin cutanea tarda selten vorkommt. Nach den vorliegenden Untersuchungen verlaufen 70% der chronischen hepatischen Porphyrinsynthesestörungen klinisch okkult (Typ A > B > C). Als höchstwahrscheinlich ist anzunehmen, daß diese klinisch okkulten chronischen hepatischen Porphyrinen die häufigste Porphyrinform nicht nur der erworbenen („konstitutionellen“, „symptomatischen“) Porphyrinen darstellen, sondern auch innerhalb der Gesamtgruppe der hepatischen Porphyrinen (1) am häufigsten sind. Ihre milden Formen, Typ A und Typ B, die 80% der chronischen hepatischen Porphyrinen ohne klinische Symptome ausmachen, können sich leicht der Diagnose entziehen, wenn der Porphyrinanstieg in Leber und Urin nicht sehr erheblich ist und bei einem chronischen Leberschaden nicht systematisch nach Quantität und Qualität einer Porphyrinurie und der hepatischen Porphyrine gefahndet wird. Im Rahmen unserer Arbeit wurde in fast allen Fällen der Verdacht auf das Vorliegen einer hepatischen Porphyrin vom Kliniker gestellt nach subtiler Kontrolle des Leberzyklinders im UV-Licht.

Bei Patient 4 und 26 korrelierte die Höhe der Porphyrinspeicherung in der Leber nicht mit dem Grad der Porphyrinurie. Wir nehmen an, daß bei den beiden Patienten besonders porphyrinreiche Leberareale getroffen wurden. Der hohe Uroporphyringehalt in der Leber bei den Patienten mit chronischer hepatischer Porphyrin Typ C im Gegensatz sowohl zu ihrer Porphyrinausscheidung als auch zur hepatischen Porphyrinkonzentration von vier Patienten mit Porphyrin cutanea tarda ist offenbar für jene Form charakteristisch (Tab. 4 und 6). Art und Verteilung der bei Porphyrin cutanea tarda gefundenen Leberporphyrine stimmen mit der Beobachtung von DOWDLE und Mitarbeitern (18) überein, die neben Uro- und Heptacarboxyporphyrin ebenfalls einen kleinen Anteil von Hexacarboxyporphyrin nachweisen konnten. Ein Hinweis dafür, daß ein Typ einer chronischen hepatischen Porphyrin bei einer bestimmten Lebererkrankung

bevorzugt vorkommt, ergab sich nur für Typ B, bei dem die aggressive chronische Hepatitis im Vordergrund stand (Tab. 3).

Erstes Zeichen einer chronischen hepatischen Porphyrinurie ist ein geringgradiger bis mäßiger Anstieg von Uro- und Heptacarboxyporphyrin in der Leber. Dem folgt eine erhöhte Porphyrinausscheidung gemäß Typ A. Im Verlaufe einer permanent höheren Porphyrinbildung in der Leber kehrt sich im Urin das Verhältnis von Koproporphyrin um: Es entwickelt sich Typ B, bei dem auch in der Leber eine im Durchschnitt höhere Porphyrinkonzentration vorliegt als bei Typ A (24 gegenüber 12 µg/g). Eine weitere Erhöhung der hepatischen Porphyrinkonzentration führt zu Typ C, bei dem zwar die Urinporphyrine die charakteristische Porphyrinurie cutanea tarda-Konstellation zeigen, der relative Anteil von Heptacarboxyporphyrin in der Leber hingegen geringer ist als bei Porphyrinurie cutanea tarda.

Die pathobiochemische Entwicklung einer chronischen Störung der hepatischen Porphyrinsynthese ist auf dem folgenden Wege vorstellbar:

Chronische Leberschädigung →

sekundäre Porphyrinurie (Koproporphyrinurie → Koproprouroporphyrinurie) →

chronische hepatische Porphyrinurie Typ A → Typ B →

chronische hepatische Porphyrinurie Typ C ↔ Porphyrinurie cutanea tarda (Typ D).

Im Verlauf dieses Prozesses steigt die Porphyrinurie kontinuierlich an, wobei sich der Ausscheidungstyp von A bis C qualitativ ändert (Abb. 2–4). Die Veränderung ist durch ein gegenläufiges Verhalten der prozentualen Anteile von Koproporphyrin- und Uro- + Heptacarboxyporphyrin von Typ A bis zu Typ D gekennzeichnet: Koproporphyrin liegt nicht unter 46% bei Typ A, nicht über 29% bei Typ B, 12% bei Typ C und 9% bei Typ D (Tab. 2–5).

Den Befund, daß die chronische hepatische Porphyrinurie Typ A, B, C und die Porphyrinurie cutanea tarda in einigen Fällen mit Lebercirrhose assoziiert waren, betrachten wir als eine Stütze der These von LEVERE (19), welche ihrerseits die klinischen Erfahrungen von BRUGSCH (20) bestätigt und postuliert, daß ein Leberschaden allein für die Entwicklung einer Abnormalität des hepatischen Porphyrinstoffwechsels verantwortlich sein kann, die zur chronischen Porphyrinurie führt. Diese Abnormalität imitiert insofern hereditäre hepatische Porphyrinen (21, 22, 23), als erhöhte Aktivitäten der δ -Aminolävulinsäure-Synthetase, des limitierenden Enzyms der Porphyrinbiosynthese, in den Mitochondrien der cirrhotischen Leber gefunden wurden (19). Mit der Beschreibung der klinisch symptomlosen, latenten, chronischen hepatischen Porphyrinen wurden die Beobachtungen BRUGSCHS und LEVERES fortentwickelt, jedoch bleibt offen, warum in einem Teil der chronisch leberkranken Patienten die Entwicklung einer Porphyrinurie induziert wird, in dem anderen, größeren, hingegen nicht. Störungen im Steroid- und Arzneimittelstoffwechsel bei Leberschädigungen (24, 25, 26) können gravierende Faktoren in der biochemischen Pathogenese erworbener hepatischer Porphyrinen sein.

Die klinische Bedeutung einer möglichst frühen Diagnose einer chronischen hepatischen Porphyrinurie ist darin zu sehen, daß ihr Verlauf durch protein- und kohlenhydratreiche Diät (27), durch Meidung von Alkohol (17, 27) und exogener Östrogene (1, 28) und vermutlich auch durch weitestgehende Meidung von Medikamenten, welche die hepatische Porphyrinsynthese zu induzieren vermögen (25), günstig beeinflusst werden kann. Außer diesen Maßnahmen steht eine Therapie, die der klinischen Manifestation infolge biochemischer Progression entgegenzuwirken vermag, noch nicht zur Verfügung.

Die Untersuchungen wurden in dankenswerter Weise durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Do 134) unterstützt.

Literatur

1. Doss, M. und W. MEINHOF, Dtsch. med. Wschr. 96, 1006 (1971).
2. Doss, M., D. LOOK, H. HENNING, P. NAWROCKI, A. SCHMIDT, W. DÖLLE, G. KORB und C. J. LÜDERS, Abstr. VIth Meeting Europ. Ass. for the Study of the Liver, London (1971).
3. Doss, M., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 351, 1300 (1970).
4. Doss, M., W. MEINHOF, D. LOOK, H. HENNING, P. NAWROCKI, W. DÖLLE, G. STROHMEYER und L. FILIPPINI, Proc. Intern. Conf. on Porphyrin Metabolism and the Porphyrins, Kapstadt (1970), S. Afr. J. Laborat. Clin. Med. 17, 50 (1971).
5. Doss, M., D. LOOK und H. HENNING, Klin. Wschr. 49, 52 (1971).
6. Doss, M., Dtsch. med. Wschr. 95, 959 (1970).
7. Doss, M., diese Z. 8, 197 (1970).
8. Doss, M., Klin. Wschr. 47, 1280 (1969).
9. Doss, M., Z. Analyt. Chem. 252, 104 (1970).
10. Doss, M., Analyt. Biochem. 39, 7 (1971).
11. Doss, M. und A. SCHMIDT, diese Z. 9, 99 (1971).
12. ACKNER, B., J. E. COOPER, C. H. GRAY, M. KELLY und D. C. NICHOLSON, Lancet, London 1961/I, 1256.
13. IPPEN, H., Dtsch. med. Wschr. 88, 1788 (1963).
14. FILIPPINI, L. und G. STROHMEYER, Dtsch. med. Wschr. 94, 1577 (1969).
15. Doss, M., W. MEINHOF,

- H. MALCHOW, K.-P. SODOMANN und W. DÖLLE, Klin. Wschr. 48, 1132 (1970).
16. Doss, M., Klin. Wschr. 49, 941 (1971).
17. SHANLEY, B. C., S. S. ZAIL und S. M. JOUBERT, Brit. J. Haemat. 17, 389 (1969).
18. DOWDLE, E., P. GOLDSWAIN, N. SPONG und L. EALES, Clin. Sci. 39, 147 (1970).
19. LEVERE, R. D., Biochem. Med. 1, 92 (1967).
20. BRUGSCH, J., Porphyrine, S. 99, Johann Ambrosius Barth, Leipzig (1959).
21. DOWDLE, E. B., P. MUSTARD und L. EALES, South Afr. med. J. 41, 1093 (1967).
22. KAUFMAN, L. und H. S. MARVER, N. England J. Med. 283, 954 (1970).
23. TSCHUDY, D. P., M. G. PERLROTH, H. S. MARVER, A. COLLINGS, G. HUNTER jr. und M. RECHCIGL jr., Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 53, 841 (1965).
24. LEVI, A. J., SH. SHERLOCK und D. WALKER, Lancet, London 1968/I, 1275.
25. MATTEIS DE, F., Seminars in Hematology 5, 409 (1968).
26. SHANLEY, B. C., S. S. ZAIL, S. M. JOUBERT, South Afr. med. J. 44, 293 (1970).
27. Doss, M., P. NAWROCKI, A. SCHMIDT, G. STROHMEYER, R. EGBRING, G. SCHIMPF, W. DÖLLE und G. KORB, Dtsch. med. Wschr. 96, 1229 (1971).
28. THOEOLOGIDES, A., B. J. KENNEDY und C. J. WATSON, Metabolism 13, 391 (1964).

Prof. Dr. Manfred Doss
Abteilung für Klinische Biochemie
Hygiene-Institut der Universität
D-3550 Marburg/Lahn, Pilgrimstein 2